

**Rifampicin als Ersatz für die Behandlung
von Tuberculosis cutis luposa bei einer
Patientin mit INH-Allergie**

Birgit Arnholdt

1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. O. Braun-Falco

Rifampicin als Ersatz für die Behandlung von Tuberculosis
cutis luposa bei einer Patientin mit INH-Allergie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Birgit Arnholdt

aus

Marne

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Bandmann

Mitberichterstatter: Professor Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. II. 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problemstellung	1
A. Die Standardtherapie der Tuberculosis cutis luposa	2
I. Frühere Behandlungsmethoden	
II. INH als Standardtherapie für Lupus vulgaris	
1. Wirkung	
2. Mikrobiologie und experimentelle Therapie	
3. Vorteile von INH	
4. Erfahrungsberichte	
III. Weitere chemotherapeutische Möglichkeiten bei Lupus vulgaris	
B. Versager und Nebenwirkungen der INH-Therapie des Lupus vulgaris	7
I. INH-Versagen	
1. primäre Chemoresistenz	
2. sekundäre Chemoresistenz	
II. Nebenwirkungen von INH	
1. Dosisabhängigkeit	
2. Allgemeine, leichtere Erscheinungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führen	
3. Nebenwirkungen, die zum Absetzen von INH führen	
C. Die INH-Allergie	11
I. Kontaktdermatitis	
II. INH-Allergie bei Lupus-Kranken	
III. INH-Allergie bei sonstigen Tuberkulose-Erkrankungen	
IV. Differentialdiagnose	
D. Fallbericht - Therapie und Verlauf	16
I. Chronologische Übersicht	
II. Versuche der Therapie bei dem hier aufgeführten Fall	

1. Monotherapie	
2. Kombinationstherapie	
3. Zusammenstellung der medikamentösen Therapie	
4. Strahlenbehandlung	
5. operative Behandlung	
III. Die INH-Allergie	
E. Rifampicin - eine neue Möglichkeit der INH-Austausch- therapie	24
I. Form des Antibioticums	
1. Mikrobiologie	
2. Vorteile von Rifampicin	
3. Nebenwirkungen	
4. Rezidive	
II. Wirkung von Rifampicin auf Lupus vulgaris	
1. Fallberichte	
2. Auswertung der Fälle	
III. Die Rifampicin-Behandlung bei dem hier erwähnten Fall	
Zusammenfassung	29
Literaturangaben	30

Problemstellung

Es soll der wirksame Austausch von INH durch Rifampicin an Hand eines Falles dargestellt werden. Die Notwendigkeit dazu ist durch eine Allergie auf INH und Fehlschläge in der Behandlung durch andere Chemotherapeutika gegeben.

A. Die Standardtherapie der Tuberculosis cutis luposa

Die Tuberculosis cutis luposa macht 55 bis 65% der Hauttuberkulose-Erkrankungen aus. (EHRING, 1967). Für sie gilt wie für alle Tuberkuloseformen als Behandlungsziel die Hebung der natürlichen Abwehrkräfte und die möglichst vollständige medikamentöse Zerstörung der Mikrobakterien. Bis noch vor 30 Jahren kannte man keine spezifischen Medikamente gegen Tuberkelbakterien. Die Therapie bestand nur in der Hebung der Abwehrkräfte und Versuchen lokaler Beeinflussung der Effloreszenzen. Seitdem wurden aber sehr verschiedene Medikamente erfolgreich in die Therapie eingeführt.

I. Frühere Behandlungsmethoden

Die Behandlung des Lupus vulgaris teilte sich in drei Abschnitte, die Allgemeinbehandlung, die Chemotherapie und die Strahlenbehandlung. Hinzu kamen bei kleineren Herden die chirurgische Excision oder die Koagulation.

Die Allgemeinbehandlung zielte auf Kräftigung und Anregung zu erhöhter Schutzstoffwirkung hin und bestand in diätischen und hygienischen Maßnahmen und Heliotherapie.

In der Chemotherapie war man auf Ätzmittel angewiesen (Arsen, Pyrogallol, Pytropin).

Die Strahlenbehandlung bestand in einer Röntgenbestrahlung von 150 - 300 R bei 80 - 100 KV,

Grenzstrahlentherapie von 1000 - 3000 R

bei 8 - 10 KV oder UV-Bestrahlung (Finsen, Kromayer) (HOFFMANN, 1941).

Den größten Fortschritt in der Behandlung des Lupus vulgaris brachte die Vitamin-D₂-Therapie, die im Sinne einer Änderung der vegetativen Lage wirkt (FANIELLE, DOWLING, CHARPY, 1943).

Vitamin D₂ hat sich gut bewährt, weil es kaum destruiierend wirkt und so kosmetisch gute Erfolge liefert (GOTTRON H.A.). (1959).

II. INH als Standardtherapie für Lupus vulgaris

Zur Heilung der Tuberculosis cutis luposa ist INH das wirksamste und gewebegängigste Tuberculostaticum. Es wurde fast gleichzeitig von OFFE, SIEF-KEN und DOMAGK (1950) in Deutschland, von GRUNBERG und SCHNITZER (1952) in Amerika und von FUST (1952) in der Schweiz entdeckt.

Im Gegensatz zur Lungentuberkulose ist beim Lupus vulgaris die Monotherapie mit INH optimal (RIEHL, LOFFERER, 1959).

INH ist seit 1952 als Tuberculostatikum im Handel. Es wird oral verabreicht, kann aber auch parenteral oder lokal gegeben werden. Es hat ein sehr schmales antibakterielles Spektrum, das sich fast ausschließlich auf die säurefesten Mykobakterien beschränkt. (MORDASINI, 1954).

1. Wirkung

Das Präparat ist sowohl bei intrazellulären wie auch bei frei wachsenden Tuberkelbakterien wirksam. Vier verschiedene Wirkungsmechanismen sind bekannt. (KIMMIG, WEHRMANN, 1962). INH führt zu einer Stoffwechselhemmung, da es mit der Carbonylverbindung unter der Bildung vom Hydraten reagiert. Durch Bindung an Enzymkupfer wird die Funktion der Bakterienenzyme gehemmt. Die Mykobakterien-Katalase wird beeinflusst, und durch vermehrte Oxidation der Substratwasserstoffe fallen die Tuberkelbakterien der irreversiblen Degeneration anheim.

Nur ein Teil des INH wird ausgeschieden. Die Hauptmenge wird im Körper azetyliert oder in andere Stoffwechselprodukte umgesetzt. (KIMMIG, WEHRMANN, 1962).

2. Mikrobiologie und experimentelle Therapie

Die antibakterielle Wirkung speziell gegen den Typus humanus zeigt sich je nach dem Nährsubstrat und dem Alter der Kulturen bereits bei einer Konzentration von 1:60 bis 1:20 Millionen. Die bakteriostatische Konzentration liegt bei 0,05 bis 0,15 γ/cm^3 . Im Tierexperiment zeigt sich, daß INH im Simultaneousversuch (bei gleichzeitigem Beginn der Therapie und der Infektion) die Erregeransiedlung mit der Ausbildung spezifischer Herde verhindern kann. Bei späterer Verabreichung wird die lympho-hämatogene Ausbreitung der Infek-

tion weitgehend unterdrückt. Die antibakterielle Wirkung ist zur Hauptsache tuberkulostatisch und nicht bakterizid. (MORDASINI, 1954).

3. Vorteile von INH

(MARCHIONINI, SPIER und RÖCKL, 1953).

- a) INH wird hauptsächlich in der Haut lokalisiert, darauf folgen Leber, Lunge, Gehirn, Niere. Deshalb ist INH besonders für die Therapie der Hauttuberkulose geeignet.
- b) INH bewirkt eine intensive Schädigung der intrazellulären Tuberkelbakterien im menschlichen Organismus.
- c) Die Wirksamkeit besteht auch bei Streptomycin-, PAS- und Conteben-resistenten Erregern.
- d) INH besitzt eine gute Diffusionsfähigkeit.

4. Erfahrungsberichte

MARCHIONINI, SPIER und RÖCKL geben 1953 die beste Dosierung mit 4 - 5 mg/kg Körpergewicht/die an. 3-4 mg betrachten sie als Unterdosierung. Bei über 8 mg nehmen Nebenwirkungen stark zu. Die Therapie muß bis zur klinischen Abheilung und mindestens drei Monate danach fortgeführt werden. 111 von 113 Patienten zeigten nach 3 bis 6 Wochen einen ausgezeichneten Soforteffekt. 50% erreichten nach 10 bis 14 Wochen das Stadium der klinischen Heilung. BRAUN-FALCO berichtet 1954 über 77 Fälle, die mit einer Dosis von 4 bis 6 mg/kg Körpergewicht/die behandelt wurden. Die Sukkulenz der Lupus-Herde nahm praktisch sofort nach Behandlungsbeginn mit deutlicher Abflachung der Herde ab. Nach weiteren Wochen waren die Herde diaskopisch nicht mehr nachweisbar.

KRAKAUER beschreibt 1960 62 Patienten, welche an Lupus vulgaris litten, die mit einer Tagesdosis von 8 mg/kg behandelt wurden. Von 62 Erkrankungen bestanden 41 schon über 10 Jahre. Die klinische Abheilung (Verschwinden von Knötchen, Infiltraten, Ulcerationen, entzündlicher Rötung) war bei 85% nach 6 bis 12 Monaten erreicht. 5 hartnäckige Erkrankungen waren nach 14 bis 16 Monaten geheilt.

III. Weitere chemotherapeutische Möglichkeiten bei

Lupus vulgaris

Im folgenden seien hier alle wesentlichen Tuberkulostatika, die bisher als Austausch bei INH-Unverträglichkeit gegeben werden konnten, aufgeführt.

1. Vitamin D₂

Die wirksame Lichttherapie, die in einer Umwandlung von Ergosterin besteht, das zu einer erhöhten Produktion von Vitamin D führt, kann besser durch direkte Gabe von Vitamin D₂ erzielt werden.

Bei jungen Patienten kann man es als Austauschmittel von INH versuchen, bei alten muß wegen der Nebenwirkungen wie Entkalkung von Knochen, Kalkablagerungen in Nieren, Bindegewebe und in der Media der Blutgefäße davon Abstand genommen werden. (MORDASINI, 1954).

2. Thiosemicarbazone

gehörten zu den ersten synthetischen Tuberkulosemitteln. Sie können bei Unverträglichkeit anderer Tuberkulostatika verwendet werden. Die therapeutische Wirksamkeit ist aber relativ gering und Nebenerscheinungen zwingen oft zum Absetzen. (MORDASINI, 1954).

3. p-Aminosalicylsäure (PAS)

wird als Basiskombinationsmittel verwendet, das die Resistenzentwicklung für INH und Streptomycin verzögern kann. Für die Behandlung der Hauttuberkulose ist es aber relativ wirkungslos. (GOTTRON, 1959).

4. Antibiotica

- a) Streptomycin zeigt besonders gute Wirksamkeit gegenüber Tuberkelbakterien. Als Kombinationspräparat mit INH und PAS dient es der Minderung der Resistenzentwicklung. (MORDASINI, 1954).
- b) Die Antibiotica Neomycin, Cycloserin, Viomycin, Kanamycin werden wegen zu hoher Toxizität oder zu großen Nebenwirkungen kaum verwendet.

5. Sulfonamide

sind für die Humanmedizin zu toxisch, da zu hohe Dosen über zu lange Zeit nötig sind.

6. Athionamid (2 Äthyl-thio-isonicotinsäureamid)

Das Präparat ist gut wirksam, entspricht aber nur 1/10 der INH-Wirkung.

7. Prothionamid

hat dieselbe antimykobakterielle Wirksamkeit und Dosierung wie Äthionamid, ist besser verträglich, zeigt jedoch dosisabhängige Leberfunktionsstörungen.

8. Thiocarlid (Diisoamylxythiocarbanilid)

ist gut verträglich, entspricht in der Wirksamkeit aber nur der Hälfte von Äthionamid.

9. Pyrazinamid (Pyrazincarbonsäureamid)

sollte wegen seiner Toxizität nur unter klinischer Kontrolle angewendet werden, wenn gegen die anderen Tuberkulostatika Resistenz vorliegt.

10. Ethambutol

besitzt strukturell keine Ähnlichkeit mit den anderen Tuberkulostatika; es kann als Kombinationspräparat verwendet werden. Die Verträglichkeit ist sehr gut.

11. Rifampicin s.S. 24

Alle diese Tuberkulostatika wurden versucht, wenn die INH-Therapie, wie im folgenden dargestellt sei, versagt oder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führt.

B. Versager und Nebenwirkungen bei der INH-Therapie des Lupus vulgaris

I. INH-Versagen

Meist liegt das Versagen der Therapie in zu niedriger Dosierung, größeren Therapiepausen (LINDEMAYER, LOFFERER und PLASUN, 1971, RIEHL und LOFFERER, 1959) oder auch darin, daß Patienten aus Unvernunft und Gleichgültigkeit die Therapie nicht fortführen (MEYER-ROHN, SCHULZ, 1954). Neben Art und Dosierung des INH ist auch die Form der tuberkulösen Infektion von Bedeutung. So sind die Durchblutungsverhältnisse maßgebend, da sie die Vermehrungsgeschwindigkeit der Erreger beeinflussen. Bei produktiven Tuberkulosen mit abgekapselten Erregerkolonien und geringer Vermehrungstendenz treten selten resistente Mutanten auf (ORFANSOS, 1969). BRAUN-FALCO berichtet über einen Patienten mit mittelschwerem Diabetes, bei dem die INH-Therapie versagte und er erwägte, ob die diabetische Stoffwechsellage für das INH-refraktäre Verhalten verantwortlich zu machen wäre, zumal LUNTZ und SMITH nachgewiesen haben, daß INH den Insulin-Bedarf des Organismus steigert.

Daneben muß an eine Chemoresistenz von INH gedacht werden.

1. Primäre Chemoresistenz

Die Häufigkeit primär resistenter Tuberkelstämmen gegen INH ist relativ gering (RIST, 1952). Sie hat aber in den letzten Jahren zugenommen. So zeigte eine Austestung mit 0,2 μ INH, daß von 105 Lupus-vulgaris-Fällen in den Jahren 1959-62 5% resistent waren, 1963-66 waren es bereits 13%. Bei einer Resistenz gegen 0,05 μ INH muß aber klinisch schon mit einem deutlich schlechteren Ansprechen gerechnet werden. (EHRING, 1967).

2. Sekundäre Chemoresistenz

Die Sekundärresistenz entwickelt sich proportional zur Dauer der Medikamentenanwendung. Diese regelmäßige Resistenzentwicklung geht in einigen Fällen verzögert vor sich, in anderen rasch, dem entsprechen die Heilerfolge (SERI, 1958).

INH-resistente Tuberkelbakterien sind in verschiedener Weise alteriert und zeigen unter anderem Störungen in ihrem Wachstum, eine Inaktivierung der Katalase, sowie eine mehr oder weniger starke Abschwächung der Tierpathogenität. (MORDASINI, 1954).

Bei resistenten Fällen führt oft eine Kombination von INH mit Cortison zum Erfolg. Der Grund ist wahrscheinlich im Vorliegen einer hyperergischen Reaktionslage zu suchen (LINDEMAYER, LOFFERER, PLASUN, 1971). Außerdem kann man die Therapie mit Conteben oder PAS versuchen, die noch wirksam sind gegen die resistenten Keime. (EHRING). (1967).

II. Nebenwirkungen von INH

sind vorwiegend dosisabhängig. (s. Tabelle I)

1. Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen von INH

Autor	Dosis	Nebenwirkungen
Mordasini, 1954	3-5 mg/kg/die	keine
Thiel, 1955	(5-10 mg	20%)
Krankauer, 1960		
Meyer-Rohn, 1968	5 mg	9%
Zierz, Paetzold, 1958	5 - 8 mg	18, 3%
Fust, 1952	5 - 10 mg	20, 8%
Marchionini, Spier, Röckl, 1953	8 - 12 mg	hohe Prozentzahl, bei 10% Therapieabbruch notwendig

Tab. I

2. Allgemeine, leichtere Erscheinungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führen

MORDASINI (1954), THIEL (1955), KRAKAUER (1960) geben flüchtige Beschwerden nach 2 bis 3-wöchiger Therapiedauer an, wie Schwindelgefühl,

Magen- und Darmstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hauterscheinungen in Form morbilliformer, urticarieller und scarlatiniformer Eruptionen. Sie lassen sich meist durch Dosisreduktion, beziehungsweise einschleichende Behandlungsform verhindern.

3. Nebenwirkungen, die zum Absetzen von INH führen

a) Auswirkungen am Nervensystem

INH hat eine euphorisierende Wirkung und kann Psychosen auslösen, die keine deutlichen Besonderheiten gegenüber anderen, körperlich begründbaren Psychosen haben. (LEHMANN-GRUBE, 1956). Dabei spielt die Menge des zugeführten INH nur eine geringe Rolle. Die Symptome zeigen sich in gesteigerter psychomotorischer Aktivität bis zu Halluzinationen optischer und akustischer Art. BAUFELD (1953) und BAHRS (1961) berichten über Parästhesien, die sich bereits nach kurzer INH-Anwendung in Form von Kribbeln an den Extremitäten zeigen, und die abgleiten können in Neuritiden, bzw. motorische Lähmungen.

Nebenwirkungen auf das Nervensystem werden in einer Störung des Vitamin B₆-Stoffwechsels vermutet, da die Ausscheidung des Pyridoxin mit zunehmender INH-Dosierung zunimmt (KLINGHARD, RADENBACH, MROWKA, 1954).

b) Auswirkungen im Blutbild

Es kann zu leichten Veränderungen im Blutbild, zu Anämie, leichter Verlängerung der Prothrombinzeit und Thrombozytopenien kommen (MORDASINI, 1954).

MARCHIONINI, SPIER und RÖCKL (1953) waren gezwungen, bei 4 von 138 Patienten wegen Leucopenien bis zu 2200 die Therapie abzubrechen.

Deshalb sind bei hochdosierter INH-Therapie Blutbild-Kontrollen erforderlich.

c) Auswirkungen auf den Kreislauf

Bei INH-Therapie ist eine Zunahme der Gefäßlabilität festzustellen (KLÜKEN, 1955), wodurch die Kollapsneigung erhöht wird. Durch verminderte Resistenz der Kapillaren besteht Blutungsneigung.

d) Vergleich mit der Anzahl der Nebenwirkungen bei PAS und Streptomycin

Bei der INH-Therapie treten bei 1,1% Nebenwirkungen auf, bei Streptomycin dagegen bei 6,2%, bei PAS bei 7,3% (KALINOWSKI, 1968).

Eine weitere, wenn auch sehr seltene Komplikation bei der INH-Therapie ist die INH-Allergie. Hier wird nicht nur über Tuberkulosekranke, die mit INH behandelt wurden, berichtet, sondern auch über Arbeiter chemischer Werke und Krankenschwestern auf Tuberkulosestationen, die beruflich mit INH in Kontakt kamen.

C. Die INH - Allergie

I. Kontaktdermatitis

Der Umgang mit INH kann zur Sensibilisierung der Haut führen, die ein Kontaktekzem zur Folge hat und im Epikutantest nachweisbar ist (HERMANN, LISCHKA, LÜCKERATH, 1969). MÜNCH (1954) scheint dabei die Disposition zur Hautempfindlichkeit oder zur allergischen Erkrankung von Bedeutung. Bei den meisten der in der Literatur gefundenen Fälle war allerdings keine allergische Anamnese bekannt (s. Tabelle).

Bei einem Fall (HERMANN, LISCHKA, LÜCKERATH, 1961) hat die epikutane Sensibilisierung mit INH nicht nur zu einem Kontaktekzem, sondern gleichzeitig zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp geführt. Einzig erfolgversprechend bei der Heilung ist die Fernhaltung des allergisierenden Agens. Das bedeutet bei Berufsdermatosen Wechsel des Arbeitsplatzes. Die Therapie erfolgt nach Absetzen des INH meist symptomatisch. Calcium und Antihistaminika sind wenig erfolgreich (HERMANN, LISCHKA und LÜCKERATH, 1969, BANDMANN, 1960).

Zusammenstellung der Fälle

s. Tabelle II

Zwei Autoren beschrieben eine Kontaktdermatitis bei Tuberkulosekranken. MÜNCH veröffentlichte 1954 einen Fall, bei dem nach 12,5g INH per os eine nässende Dermatitis des Gesichts auftrat. Da die Erscheinung trotz Absetzen des Mittels in der Heilstätte bestehen blieb, zu Hause aber sofort abklang, nahm er eine Kontaktdermatitis an.

STANGL beschrieb 1954 ein allergisches Hautekzem, das unter einem 2%igem INH-Lösung-Verband bei Osteochondritis tuberculosa auftrat.

II. INH-Allergie bei Lupus-Kranken

In der zugängigen Literatur fanden sich nur zwei derartige Fälle.

BRENN und RÖCKL beschrieben 1953 die allergischen Erscheinungen bei einer 48-jährigen Patientin mit Lupus vulgaris an der linken Ohrmuschel. Ein An-

Author	Jahr	Patient	allerg. Anamnese	allergische Erscheinungen	Ergebnis des Epikutantests
Jordan	1952	34jähriger Chemiker bei INH-Herstellung	keine	14 Tage nach 1. Kontakt Hauterscheinungen an den Händen (blasig), leichte Reaktion an Gesicht u. Hals	blasige Reaktion ach 48 Std. auf INH
Röckl, Sixt	1954	44jährige Krank. schw. auf Tbc-Station	keine	an beiden Händen Rötung, Schwellung mit kleinlamellärer Schuppung, Schwellung und Schuppung der Periorbitalgegend	monovalente Reaktion auf 2%ige Neoteben-Lösung
Münch	1954	38jährige Krank. schw.	keine	6 Monate nach 1. Kontakt leicht ödematöse Schwellung des linken Augenlides, Augenbrennen, verstärkter Tränenfluß, nässende Dermatitis der linken Gesichtshälfte, Vergrößerung der Unterkiefer-Lymphknoten, mäßige Rhinitis	5%ige Neoteben-Lösung führte nach 24 Stunden zu unschriebenem Erythem, nach 3 Tagen zu erheblicher schmerzhafter dermatitischer Reaktion und erneutem Schub an li. Gesichtshälfte. Allgemeinreaktion (Abgeschlagenheit u. Leucopenie), reg. Lm vergrößert
Hilt, Millford	1954	Krankenpfleger	seit 7 Jahren auf Streptomycin	Erythem mit vielen Bläschen	Testreaktion auf INH stärker als auf Streptomycin, nach 24 Std. lokale Reaktion
Castellain	1956	Krankenschwester			auf INH positiv
Schirren, Bandmann	1956	53jährige Krank. schw. auf Tbc-Station	keine	Patientin fühlte sich seit 3 Jahren durch INH-Staub belastigt und zeigt seitdem akute Ekzemschübe an Gesicht und Händen	hochgradige Empfindlichkeit auf 2%ige INH-Lösung
Jirásek, Schwank	1956	45jährige Krank. schw. auf Tbc-Station		seit 2 Jahren rezidivierende Ekzemschübe an Gesicht und Händen	starke vesikulöse Reaktion auf INH und Nicotinylnhydrazid
Ralka, Vincez	1956	2 Fälle			Sensibilisierung durch isonicotinsaures Cu und Hydrazinhydrat
Hermann, Lischka, Lückersath	1969	29jährige Krank. schw. auf Tbc-Station		rote, juckende Flecken an der rechten Hand, Nase, Wangen, die sich trotz Cortison-Behandlung weiter ausdehnen. Nach Schutz-Einnahme von INH generalisiertes Exanthem (maculopapulöses, z.T. urticarielles Exanthem)	schnelle positive allergische Reaktion auf mehrere aromatische Hydrizinverbindungen, die als gemeinsames Kriterium freie Hydrizingruppen besitzen

punkt für eine allergische Disposition bestand nicht. 19 Tage lang bekam die Patientin insgesamt 11,8g Neoteben und vertrug es gut. Am Abend des 19. Tages zeigten sich dann aber markstückgroße teils konfluierende Quaddeln wechselnder Lokalisation. Nach Absetzen des INH klangen die Erscheinungen ab. 4 Tage nach Verschwinden der Hautreaktion wurde ein perioraler Expositionsversuch gemacht. Die Patientin erhielt am 1. Tag 0,4g, am 2. Tag 0,6g, am 3. Tag 0,8g Neoteben. Daraufhin setzte wieder eine Reaktion ein (Urtikaria). Der Schwellenwert lag hier also bei 0,8 g/die.

BANDMANN veröffentlichte 1960 den Fall eines 38-jährigen Mannes, der an Lupus vulgaris des rechten Nasenflügels litt. Er erhielt täglich 0,6g Neoteben. Nach 1 Woche war die Nase gerötet und geschwollen. Unter Hydrocortison-Neomycin-Salben-Behandlung dehnte sich die Rötung weiter aus zu numulären erythrosquamösen Streuherden über Rumpf und Extremitäten. Neoteben wurde abgesetzt. Nach 1 Woche war der Patient erscheinungsfrei. 3 Stunden nach einem 10 Tage später erfolgtem Expositionsversuch mit 0,2g Neoteben röteten sich Nase und Hände, nach 24 Stunden waren Gesicht und die periorbitalen Hautfelder geschwollen. Die Palmae zeigten dunkle Rötung mit feiner Schuppung. Außerdem war eine Läppchenprobe positiv. Bei beiden Fällen mußte die INH-Therapie abgesetzt werden.

III. INH-Allergie bei sonstigen Tuberkulose-Erkrankungen

s. Tabelle III

IV. Differentialdiagnose

Als auslösende Ursachen dieser allergischen Erscheinungen können neben Sensibilisierung durch Neoteben noch Reaktionen nach dem Herxheimer'schen Prinzip (Auslösung eines allergischen Krankheitsbildes auf toxoallergischem Weg durch Endotoxinüberschwemmung des meist schon sensibilisierten Organismus) oder zufällige alimentäre Reaktionen in Frage kommen (BRENN, RÖCKL, 1953).

Die beiden letzteren lassen sich leicht von der echten INH-Allergie abgrenzen. Die Herxheimer Reaktion tritt am Anfang der Behandlung ein und äußert sich in einer vorübergehenden Verschlimmerung der klinischen Symptome, kann

Autor	Jahr	Diagnose	Therapie	Dauer	allergische Erscheinungen	Therapie
Martin	1953	Lungen-Tbc	Rimifon 1g/d.	15 Tage	blasige Eruptionen an Vorderarm und linker Wade	keine, Erscheinung nach 8 Wochen abgeklungen, Pigmentierung besteht
Dietel	1954	Lungen-Tbc	Neoteben 0,3/d	nach 6,9g Ges.dosis	Haut flächenhaft gerötet, entzündet, Temperaturerhöhung	Antiphlogistica
Mann	1957	Lungen-Tbc	PAS, INH		Hauterscheinungen	Antihistamine Corticotherapie
Grodzki, Wojdylo	1962	dekompensier- te Lungen-Tbc	INH		Überempfindlichkeitsreaktion auf SM, INH, PAS, Cycloserin, Viomycin und Penicillin	SM-Terramycin unter Schutz von ACTH und Dektanyl
Honeycutt	1963	Lungen-Tbc	INH 0,6 PAS 12,0 SM 1,0	kurz darauf	generalisierte, erythematöse Hauteruption	INH abgesetzt
Honeycutt	1963	Lungen-Tbc	INH 0,3	19 Tage	maculo-papuläre general. Eruption, Temp. 38,3°C, gen. Schwäche, BB: 52% Lymphozyten	INH abgesetzt, Erscheinungen ach 20 Tagen abgeklungen
Molina	1965	ulcerös-nodöse Lungen-Tbc	INH 0,5 PAS 15,0 SM 1,0	27 Tage	heftige Leibschmerzen, Temp. 40°C., Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Quinke'sches Ödem, Erythrodermie	Antihistamine Corticotherapie

aber durch konstante Weiterführung der Therapie beeinflußt werden. Die alimentäre Reaktion kann anamnestisch abgeklärt werden.

Beweisend für die INH-Allergie ist neben der Epikutan-Testung das Verschwinden der allergischen Reaktion bei Elimination der Therapie und das Wiederauftreten bei Exposition.

In der Folge sei nun über eine Patientin der dermatologischen Universitätsklinik München berichtet, bei der solche allergischen Erscheinungen auf INH während zehnjähriger Behandlungszeit zu umfangreichen Maßnahmen zwangen.

D. Fallbericht - Therapie und Verlauf

I. Chronologische Übersicht

Am 18.8.60 begab sich Frau M.M., geboren am 16.9.85 wegen einer roten leicht schuppenden Verfärbung livider Tönung an der rechten Halsseite entlang dem Unterkiefer-Ast in die Behandlung der Dermatologischen Klinik der Universität München.

Sie war 6 Jahre zuvor wegen eines Erysipels in der 1. Medizinischen Universitätsklinik in stationärer Behandlung. Eine Testung auf Penicillin/Novocain und 0,9%ige NaCl ergab keinen Anhalt für das Vorliegen einer Allergie.

Durch Tierversuche wurde Tuberkulose nachgewiesen. 1956 erfolgte eine Drüsenoperation am Hals in der Chirurgischen Klinik München.

1960 wurde die Diagnose Lupus vulgaris an der rechten Halsseite gestellt und eine Neotebenbehandlung von 0,6 p.d. eingeleitet, auf die sie nach 3 Tagen mit hohem Fieber (40°C) und generalisiertem kleinfleckigen Exanthem reagierte.

Vom 24.8. - 6.10.60 war Frau M. in stationärer Behandlung in der Dermatologischen Klinik.

Das Exanthem wurde örtlich mit Lotio alba, innerlich mit Synpen und Hespidon behandelt. Die Lupus-Erkrankung wurde einmal mit der Kromayer-Lampe bestrahlt. Eine Testung ergab: Standardreihe negativ, Tuberkulin 1:1000 positiv. Im Scratch-Test war Butazolidin negativ, Valmorin negativ, Neoteben nach 24 Stunden positiv. Ein Expositionsversuch mit 0,2g Neoteben führte zu einem Temperaturanstieg auf 40°C . Dagegen wurden 4 mal 25 mg Soludecorin i.v. verabreicht. Die Testung auf Streptomycin war negativ.

Eine Lungenübersicht und eine Durchleuchtung waren ohne pathologischen Befund, das i.v. Pyelogramm normal.

Weitere Befunde: Kehlkopfabstrich auf Tbc: keine säurefesten Stäbchen, sondern vergrünende Streptokokken und gram-negative Diplokokken.

Katheter-Urin: Protein 5,5, Alpha-2 erhöht,

Weltmann 1-5, Cadmium und Thymol positiv. Takata normal.

Wassermann-Reaktion negativ. BKS 62/100.

Urin: hyaline und granulierte Zylinder, bei Kontrolle normal. Stuhl auf Darmflora: reichlich Paracoli, mäßig Escherichia coli.

Die Patientin wurde am 6.10.60 erscheinungsfrei entlassen. Die Neotebenbehandlung wurde abgesetzt.

Am 3.11.60 war die Erosion abgeheilt. Wegen stets vorhandener Infiltrate bekam die Patientin in der Zeit vom 20.10.60 bis 15.6.65 32 Kromayer-Bestrahlungen im Abstand von 3 bis 4 Wochen.

Am 15.1.63 und 17.1.63 wurden ambulant zwei submandibuläre Lupus-vulgaris-Rezidive chirurgisch entfernt.

Da am 21.11.63 die Glasspatelprobe am Rand des alten Herdes erneut positiv war, begann man mit einer ambulanten Streptomycin-Kur. Die Patientin erhielt vom 8.5.64 - 8.6.64 gluteal und lokal insgesamt 25 g. Damit wurde keine Besserung erzielt, deshalb behandelte man vom 18.6.64 - 17.11.64 mit PAS-Burghal. Trotz der Behandlung traten neue Herde an der rechten Halsseite auf.

Ab Januar 1965 verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin zusehends; die Ursache konnte zunächst nicht festgestellt werden. Mitte Juli 1965 zeigte sich dann auf der linken Halsseite ein tuberkulöser Lymphknoten.

Die Patientin wurde vom 16.7.65 - 26.10.65 stationär in der dermatologischen Klinik behandelt.

Am 27.7.65 wurde der Lymphknoten auf der linken Halsseite exstirpiert (Diagnose: Lupus vulgaris, Tuberculosis cutis colliquativa). Gleichzeitig wurde mit einer Isoxyl-Therapie, beginnend mit 1/2 Tablette (à 0,25g) bis zu 12 Tabletten täglich angefangen. Anfangs kam es zu guter Rückbildung der Lupusherde vom Zentrum aus, jedoch zeigten sich in den Randgebieten immer wieder Effloreszenzen. Deshalb erhielt die Patientin vom 16.9.65 an zusätzlich 1g Streptomycin intragluteal im Wechsel mit lokaler Einspritzung ins Fistelgebiet, das nach der Lymphknoten-Exstirpation entstanden war. Untersuchungsbefunde: Werte bei der Aufnahme, Werte vor Entlassung in Klammern

Hb 76% (76%), Ery 3,56 Mill (4,5), Leuco 5200 (4300) Segment 59%,

Lympho 35%, Eo 2%, Mono 4%.

BKS 85/110 (15/36).

Elektrophorese: Alb. 31,0, Glob. α_1 8,5, α_2 13,5, β 25,0, γ 32,0

Röntgen-Untersuchung: kein Anhalt für einen frischen spezifischen Prozeß an der Lunge.

Bei der Entlassung am 26.10.65 war die Fistel noch nicht ganz geschlossen. Die Patientin erhielt weiterhin täglich 12 Tabletten Isoxyl.

Am 2.11.65 war die Fistel geschlossen. Am 13.2.66 war erneut eine Schwellung am Hals zu beobachten; es wurde jedoch vorerst auf eine erneute Streptomycin-Kur verzichtet.

Vom 20.2.66 - 20.5.66 wurde die Patientin in stationäre Kurbehandlung in Garmisch-Partenkirchen aufgenommen.

Zur Behandlung der Schwellung im unteren Narbenbereich wurde Isoxyl über die gesamte Kurdauer verabreicht, zunächst in Kombination mit Conteben, das jedoch nach 17 Tagen wegen Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magens abgesetzt werden mußte.

Befunde: Senkung und Blutbild waren unauffällig, das Gewicht von 69,3 kg bei einer Größe von 162 cm gleichbleibend.

Am 17.8.66 wurde die Isoxyl-Behandlung abgeschlossen. Alle Herde waren diaskop-negativ.

Am 24.5.67 mußten erneut 4 flache, linsengroße hyperkeratotische Knötchen am Hals in Lokalanästhesie ambulant entfernt werden. Die histologische Untersuchung ergab Lupus vulgaris.

Im Oktober 1967 bemerkte die Patientin eine derbe Schwellung an der linken Halsseite.

Retromandibulär war ein kinderfaustgroßer, derber, nicht fluktuierender, auf der Unterlage kaum verschieblicher, höckriger Tumor tastbar, der in seiner Zusammensetzung einem Lymphknotenpaket entsprach. Die Haut über den hinteren Anteilen war leicht gerötet. Wegen der äußerst derben Konsistenz der Schwellung mußte ein Lymphosarkom ausgeschlossen werden. Die Patientin wurde deshalb vom 20.11.67 - 21.11.67 stationär in der Dermatologischen Klinik aufgenommen.

Dort wurde eine Probeexcision veranlaßt. Nach dem Auseinanderschneiden der Muskulatur am Hals links brach die stumpfe Klemme in ein völlig verbackenes Gewebe ein, worauf sich massiv gelblicher Eiter entleerte. (Histologie: massenhaft säurefeste Stäbchen).

Kulturell konnten keine Mykobakterien nachgewiesen werden.

Die Patientin erhielt 1,0g Streptomycin/die und wurde in die Heilstätte Garmisch-Partenkirchen überwiesen (stationäre Kurbehandlung vom 22.11.67 - 29.5.68).

Bei Prüfung der Incisionsnarbe entleerte sich auf Druck etwas eitriges Sekret. Die derbe Infiltration bestand weiterhin. Die Patientin erhielt insgesamt 30g Streptomycin zusammen mit Isoxyl, danach Isoxyl mit Myambutol. Myambutol mußte wegen Unverträglichkeitserscheinungen abgesetzt werden, die Therapie wurde mit Isoxyl allein fortgesetzt. Die Infiltration bildete sich daraufhin zurück, im oberen Wundwinkel blieb aber eine kleine Fistel bestehen, die sich etwa 1 1/2 cm tief sondieren ließ und aus der sich rein seröses, nicht eitriges Sekret entleerte.

Mitte August 1968 schloß sich der Fistelgang. Im November 1968 zeigte sich links am Hals ein bohngroßer Tumor.

Vom 22.11.68 - 26.11.68 war die Patientin stationär in der Chirurgischen Klinik München, wo ein tastbarer Knoten im linken seitlichen Halsdreieck operativ entfernt wurde (Histologie: epitheloidzellige granulomatöse Entzündung).

Im Januar 1969 bestand dann ein apfelgroßes Infiltrat an der linken Halsseite, das zum Teil fluktuierte. Deshalb war vom 23.1.69 - 14.3.69 ein stationärer Aufenthalt in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik München erforderlich. Dort erfolgte eine operative Ausräumung der Halsdrüsentuberkulose, ein großer Teil der Parotis wurde mitreseziert. Die Fistelöffnung wurde am 24.1.69 mit verschlossen. Am 20.2.69 war eine Wundrevision erforderlich (Schwenklappen). Die histologische Untersuchung ergab eine verkäsende Lymphknoten-Tuberkulose und eine abszedierende Entzündung mit Tuberkulose-Granulomen. Die Isoxyl-Behandlung wurde fortgeführt. Bei Entlassung bestand die Fistel-

öffnung noch.

Am 5.11.69 wurde ein erneuter Lymphknotenbefall unter dem Kinn festgestellt. Zwei Lymphknoten am Hals fistelten noch. Als Therapie wurden Mirfulan-Salbe und Furacin-Puder verordnet.

Eine weitere Operation in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik war vorgesehen.

Am 24.2.70 wurde die Therapie mit Rifampicin eingeleitet. (3 x 1 Kapsel à 150 mg täglich).

Von da ab haben sich die verschiedenen Lymphknoten allmählich zurückgebildet. Die Fistel hat sich geschlossen. Am 17.5.71 bestand submandibulär wieder eine kleine Fistel. Am 27.8.71 hat sich der Lokalbefund wesentlich gebessert.

Kontrollen des Blutbildes, der Transaminasen, der Elektrophorese und des Rest-Stickstoffs erfolgten und ergaben normale Werte.

Die Patientin erhält weiterhin 450 mg Rifampicin täglich. Das entspricht bei einem Körpergewicht von 69,3 kg einer Dosis von 6,5 mg/kg Körpergewicht/die.

Seitdem fanden sich keine neuen Lymphknotenbefunde mehr, lediglich die alten Lymphknotenvergrößerungen bestanden noch.

II. Versuche der Therapie bei dem hier aufgeführten Fall

Der Heilverlauf der Hauttuberkulose teilt sich in 3 Phasen (MARCHIONINI, SPIER und RÖCKL, 1953):

1. Phase: Rückbildung der klinischen Erscheinungen
2. Phase: histologisch und bakteriell gesicherte Abheilung
3. Phase: Nachbeobachtung nach Aussetzen der Therapie.

Bei dem hier aufgeführten Fall ist eine vollständige Ausheilung bis jetzt nicht erreicht.

1. Als Monotherapie wurden versucht:

- a) Neoteben: wegen allergischer Erscheinungen konnte die Behandlung nicht durchgeführt werden.
- b) Isoxyl: Es war das Mittel, das die Patientin am besten vertrug. Es wur-

de über 2 1/2 Jahre mit Unterbrechung von einem 3/4 Jahr verabreicht. Wiederholt wurde die Heilphase 1 erreicht. Aber immer wieder kam es zu Rezidiven. Eine andauernde Wirkung der Therapie konnte also nicht erzielt werden. Rezidive und neue Herde zeigten sich nicht nur nach Absetzen der Therapie, sondern auch während der Behandlung. Da es zu Anfang der Behandlung (1965) zu guter Rückbildung kam, hat wahrscheinlich schnell Resistenzbildung eingesetzt.

- c) Streptomycin: Die Patientin bekam 3 Streptomycin-Kuren, die zur Heilphase 1 führten, doch nach Absetzen traten neue Herde auf. Die Verträglichkeit war gut.
- d) PAS: 5 Monate lang wurde PAS verabreicht, brachte aber überhaupt keinen Erfolg. Nebenwirkungen zeigten sich nicht.
- e) Rifampicin: bereits nach 3 Monaten war die Heilphase 1 erreicht. Heilphase 2 ist wahrscheinlich wegen andauernder leichter Lymphknotenschwellungen noch nicht erreicht, deshalb wird die Therapie noch fortgesetzt.

2. Als Kombinationsmöglichkeiten wurden versucht:

- a) Streptomycin und Isoxyl brachten keinen andauernden Heilerfolg, nur die Rückbildung der klinischen Erscheinungen wurde erreicht.
- b) Isoxyl und Conteben: wegen Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich mußte Conteben abgesetzt werden und die Therapie als Isoxyl-Monotherapie weitergeführt werden.
- c) Streptomycin und Isoxyl und Myambutol: Myambutol verursachte Nebenwirkungen und mußte abgesetzt werden.

3. Zusammenstellung der medikamentösen Therapie

s. Tabelle IV

Medikament bzw. Behandlung	Anwendungszeit	Dosis	Erfolg	Bemerkungen
Neoteben	18. 8. 1960 - 21. 8. 1960	0. 6. /die = 2. 4 g		Allergie (Temperaturanstieg auf 40 °C., gen. Exanthem)
Kromayer-Be-strahlung	24. 8. 1960 - 15. 6. 1963	33 Bestrahlungen im Abstand von 3 - 4 Wochen	keiner	
Isoxyl	16. 7. 1965 - Januar 1969	von 0. 25 auf 6 g/d steigernd	keiner, Rezidive	
Streptomycin 3 Kuren	8. 5. 64 - 8. 6. 64 17. 7. 65 - 26. 10. 65 22. 11. 67 - 27. 5. 68	insgesamt 25 g insgesamt 30 g insgesamt 30 g	kein andauernder Erfolg	intragutale und lokale Einspritzungen
PAS-Burghal	18. 6. 1964 - 17. 11. 1964		keiner, neue Herde	
Conteben	20. 2. 1966 - 9. 3. 1966			in Kombination mit Isoxyl, mußte abgesetzt werden wegen Unverträglichkeit (Magen)
Myambutol	ab 28. 5. 68 einige Tage			Unverträglichkeitssch., zusammen mit Isoxyl ver- abreicht
Rifampicin	ab 24. 2. 1970, andauernd	3 x 150 mg = 450 mg/Tag = 6. 5 mg/kg Kör- pergewicht	sehr gut	keine neuen Lymphkno- befunde mehr, nur geringe Schwellungen der Lymph- knoten

4. Strahlenbehandlung:

Die Patientin bekam über 5 Jahre im Abstand von 3 bis 4 Wochen Kromayer-Bestrahlungen. (Die Kromayer-Lampe läßt ein von glühenden Quecksilberdämpfen ausgehendes, an UV-Strahlen reiches Licht entstehen.) Der Erfolg dieser Behandlung war gering.

5. Operative Behandlung:

Bei der Patientin wurden wiederholt Lymphknoten-Exstirpationen notwendig. Wegen der hier nicht möglichen chemotherapeutischen Abdeckung kam es nach den Operationen zu langdauernden Fistelbildungen und Rezidiven.

III. Die INH-Allergie

Bei dem hier aufgeführten Fall kam es bereits nach geringer Dosis zur Allergie. Die allergische Reaktion trat bereits nach 24 Stunden ein. Zur Behandlung solcher allergischer Erscheinungen wurden Calcium-Präparate, Antihistaminika und Cortison gegeben. In unserem Fall wurde das Antihistaminikum Synpen verordnet.

Bei der hochgradigen allergischen Reaktion der Patientin, die auch im Expositionsversuch zum Fieberschub führte, blieb jedoch kein anderer Weg, als das Präparat abzusetzen und durch andere Chemotherapeutika zu ersetzen.

E. Rifampicin - eine neue Möglichkeit der INH-Austausch- therapie

I. Form des Antibioticums

Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum, das keine Verwandtschaft mit anderen bekannten Antibiotika oder Chemotherapeutika hat, sondern einer neuen Stoffklasse angehört. Es besteht keine Kreuzresistenz zu anderen Tuberkulostatika. Rifampicin wirkt bakterizid, indem es Stoffwechselprozesse hemmt. Es wird oral appliziert. Rifampicin wird schnell und vollständig resorbiert und langsam über Galle und Urin ausgeschieden.

Wenn bei Infektionen durch gram-positive oder gram-negative Erreger eine Resistenz oder Allergie gegenüber anderen Antibiotica vorliegt, ist in akuten Fällen auch Rifampicin wirksam, wenn die Erregerwirksamkeit nachgewiesen wurde. (BONU, BECHINI, DE SANTOLO, (1969). TRIMIGLIOZZI, LOSPALLUTI, ANGELINI (1969). KAMINSKY, BENZAQUEN, CHAJCHIR und SEHTMAN, (1968).)

1. Mikrobiologie

Rifampicin kommt in seiner Aktivität gegenüber den Tuberkelbakterien dem INH sehr nahe. Im flüssigen Medium übertrifft Rifampicin sogar die Wirkung von INH (CANETT, DJUROVIC, LE LIRZIN, THIBIER und LEPEUPLE, 1970). Tierversuche ergeben, daß sich mit Rifampicin ein Erfolg erzielen läßt, der unter der Monotherapie mit INH nicht erreicht wurde. In Kombination mit INH läßt sich innerhalb von 4 Monaten bei der Tbc-infizierten Maus eine absolute Bakterienfreiheit erzielen. (FREERKSEN, 1969.)

2. Vorteile von Rifampicin

- a) Es besteht keine Kreuzresistenz zu anderen Tuberkulostatika bzw. Antibiotika.
- b) Es zeigt keine Allergie-Gemeinschaft mit anderen Tuberkulostatika.
- c) Die Toxizität ist gering.

d) Es diffundiert gut ins Gewebe.

e) Es wird schnell und vollständig ausgeschieden. (BONU, BECHINI, DE SANTOLO, 1969.)

3. Nebenwirkungen

Rifampicin zeigt im allgemeinen gute Verträglichkeit. Magenbeschwerden oder leichte Exantheme wurden in seltenen Fällen beobachtet (AYLALA, 1969).

4. Rezidive

Da nur wenige Veröffentlichungen über die Behandlung der Hauttuberkulose mit Rifampicin vorliegen und diese Fälle nur relativ kurze Zeit unter Beobachtung standen, kann über die Rezidivneigung nichts ausgesagt werden.

II. Wirkung von Rifampicin auf Lupus vulgaris

1. Fallberichte

s. Tabelle V

Autor	Jahr	Geschl.	Alter	Art der Hauttuber- kulose	Dosis mg/die	Dauer Tage	Verträglich- keit	Ergebnis
Kaminsky	1968			Lupus vulgaris	300	60, an- dauernd	gut	sehr gut, vorher auf INH und SM Rezidive, Weiterbeh. mit 150 mg/d
Kaminsky	1968			Lupus vulgaris	450	"	gut	
Bonu	1969	w	65	Lupus vulgaris	900	40	gut	gut
Bonu	1969	w	52	Lupus vulgaris	900	40	gut	gut
Ayala	1969		38	Lupus vulg., Chemother. Resist.	900	114	sehr gut	gut
Ayala	1969		64	Lupus vulgaris	900	118	gastro-intest.	gut
Ayala	1969		43	Lupus vulgaris, Chemoth. Resist.	900	20 Unterbr. 82	Beschwerden sehr gut	gut
Ayala	1969		58	Lupus vulgaris	900	112	sehr gut	gut
Ayala	1969		36	Lupus vulgaris, Skrofuloderm	900	67	sehr gut	gut
Ayala	1969		17	Lupus vulgaris	900	118	sehr gut	gut
Ayala	1969		27	Lupus vulg., Chemoth. Resistenz	900	74	sehr gut	gut
Ayala	1969		30	Lupus vulgaris	900	49	sehr gut	gut
Ayala	1969		16	Lupus vulgaris	900	56	sehr gut	gut
Ayala	1969		8	Lupus vulgaris	450	30	sehr gut	gut
Ayala	1969		24	Lupus vulgaris	900	79	sehr gut	gut
Ayala	1969		43	Lupus vulgaris	900	77	sehr gut	gut
Ayala	1969		26	Lupus vulgaris	900	54	sehr gut	gut
Bucelato	1969	m	62	Hauttuberkulose	900	40	sehr gut	gut
Heintzel	1971	m	39	Lupus vulg. nach Gelenk-Tbc	750 + 1100	andau- ern	gut	sehr gut
				Myambutol				

2. Auswertung der Fälle

19 veröffentlichte Fälle fanden sich in der zugängigen Literatur.

a) Dosisangaben

Sie schwanken zwischen 300 und 900 mg/die, meist aber wurden hohe Dosen gegeben. Bis auf einen Fall wurde überall Monotherapie angewandt.

b) Dauer der Therapie

30 bis 118 Tage. Bei einigen Fällen dauert die Behandlung noch an.

c) Verträglichkeit

Bei einem Patienten mußte die Therapie wegen gastrointestinaler Beschwerden unterbrochen werden, konnte aber nach 20 Tagen wieder aufgenommen werden. Bei 5 Fällen war die Verträglichkeit gut, bei 12 Fällen sehr gut.

d) Rifampicin-Behandlung bei bisheriger Chemotherapie-Resistenz

3 Fälle wurden beschrieben, bei denen Rifampicin wegen Resistenz anderer Chemotherapeutika appliziert wurde. Sie zeigten alle 3 mit einer Dosis von 900 mg/die nach 74, bzw. 82, bzw. 114 Tagen einen guten Erfolg.

e) Behandlung von Rezidiven

Zwei Rezidive wurden mit Rifampicin behandelt. Sie wurden vorher erfolglos mit INH und Streptomycin behandelt. Nach relativ kurzer Therapiedauer (60 Tage) mit 300 - 450 mg/die zeigten sich gute Erfolge. Die Weiterbehandlung erfolgt mit der geringen Dosis von 150 mg/die.

f) Das Ergebnis war in allen Fällen gut. Versager und Rezidive sind nicht bekannt. Allerdings kann darüber wegen der kurzen Beobachtungsdauer noch nichts Sicheres ausgesagt werden.

III. Die Rifampicin-Behandlung bei dem hier erwähnten Fall

Die Patientin erhält mit 6,5 mg/kg Körpergewicht/die eine relativ geringe Dosis. Die Behandlungsdauer übertrifft die der Literaturfälle. Die Rückbildung der klinischen Erscheinungen war allerdings nach ungefähr derselben Zeitdauer (3 Monate) erreicht.

Bemerkenswert ist, daß diese Patientin unter längerer Kontrolle steht als alle bis jetzt veröffentlichten Fälle. Allerdings ist auch bei ihr das Ende der medikamentösen Therapie noch nicht erreicht. An Hand dieses Falles läßt sich erkennen, daß Rifampicin auch bei langer Behandlungszeit keine Unverträglichkeitserscheinungen oder Zeichen der Unwirksamkeit aufweist. Das ist besonders im Hinblick auf die Schwere des Falles und das hohe Alter der Patientin bedeutungsvoll.

In Rifampicin fand sich also ein sowohl verträgliches wie auch wirksames Medikament bei chemotherapieresistenten und zu Allergie neigenden Patienten.

Zusammenfassung

An Hand eines Falles von Lupus vulgaris wurde die Chemotherapie mit IHN und dessen Austauschmöglichkeiten bei INH-Versagen dargestellt. Dabei wurde auf das Versagen und die Nebenwirkungen von INH, speziell die INH-Allergie eingegangen.

Die Literaturfälle über INH-Allergie, die auch bei dem hier aufgeführten Fall aufgetreten war, wurden zusammengestellt und erörtert.

In dem seit 3 Jahren bekannten Rifampicin fand sich ein hervorragendes Austauschmedikament, das bei der Patientin die bisher im Laufe vieler Jahre vergeblich mit allen anderen Tuberkulostatika versuchte Heilung erzielte.

Literaturangaben

- AYALA L.
La rifampicina in dermatologia et venerologia.
Minerva dermat. 44: 665 (1969)
- BAHRS G.
Die Bedeutung der Nebenwirkungen bei der INH-Langzeittherapie.
Beitr. Klin. Tuberk. 123: 317 (1961)
- BANDMANN H. J.
Beitrag zur Histopathologie allergischer epikutaner Testreaktionen II.
Hautarzt 11: 317 (1960)
- BAUFELD H.
ref. DIETEL
- BONU G.
BECHINI E.
DE SANTOLO G. P.
Osservazioni sull'uso della Rifampicina in dermatovenereologica.
Minerva Med. 60: 4840 (1969)
- BRAUN-FALCO O.
Weitere Erfahrungen in der Behandlung von Hauttuberkulosen mit Isonikotinsäurehydrazid (Neoteben).
Derm. Wschr. 129: 719 (1954)
- BRENN H.
RÖCKL H.
Urticaria durch Isonicotinsäurehydrazid (Neoteben) mit gelungener passiver Übertragung.
Hautarzt 4: 390 (1953)
- BUCCELLATO G.
Il trattamento di alcune malattie cutanee e genitali mediante Rifampicina.
Int. Rifampicin-Symp., Palermo 1969
- CANETTI G.
DJUROVIC V.
LE LIRZIN M.
THIBIER R.
LEPEUPLE A.
Vergleichende Studie über das Verhalten der Serumkonzentrationen von Rifampicin beim Menschen, gemessen mit 2 verschiedenen mikrobiologischen Methoden.
Rev. Tuberc., Paris, 34: 93 (1970)
- CASTELLAIN P. J.
Trois cas de sensibilisation professionnelle à des allergènes rarement en cause: isoniazide, fromage, vermis à chaussures.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 63: 123 (1956)

- DIETEL H. Toxikodermie nach INH.
Derm. Wschr. 129: 618 (1954)
- EHRING F. Die gegenwärtige Epidemiologie und
Bakteriologie der Hauttuberkulose in der
Bundesrepublik Deutschland.
Congress Intern. Derm. München 1967
vol. II, p. 1308
(Springer-Verl. Berlin, Heidelber,
New York, 1968).
- FANIELLE G. 1943
DOWLING G.B. zit. n. KORTING G.W.
CHARPY J. Therapie der Hautkrankheiten
p. 57.
F.K. Schattauer-Verl. Stuttgart 1967
- FREERKSEN E. Experimentelle und klinische Auswer-
tung neuer Tuberkulostatika.
Congr. Symp. 6. Intern. Congr. Chemo-
therapie, Kyoto 1969, Abstr. p. 14
- FUST B. 1952
zit. n. JADASOHN's Hb f. Derm. u. Ven.,
Vol. V₁, p. 1139
Springer-Verl. Berlin, Heidelberg,
New York 1962
- FUST B. Experimentelle Erfahrungen mit dem
STUDER A. Antituberkulostatikum Rimifon.
BÖHNI E. Schweiz. Z. Tuberk. 9: 226 (1952)
- GARTMANN J. Therapie mit neuen Tuberkulostatika
Dtsch. med. Wschr. 93: 2281 (1968)
- GOTTRON H. A. Die Hauttuberkulose; p. 697
in Deist und Krauss:
Die Tuberkulose - Ihre Erkennung und
Behandlung
(Ferdinand Enke, Stuttgart, 2. Aufl. 1959)
- GRODZKI S. Ein Fall von Überempfindlichkeit auf
WOJDYLLO J. Streptomycin, INH, PAS, Cycloserin,
Viomycin und Penicillin.
ref. Berufsdermatosen 13: 318 (1965)
- GRUNBERG E. 1952
SCHNITZER R. J. zit. n. JADASOHN's Hb f. Derm. u. Ven.,
Vol. V₁, p. 1139
Springer-Verl. Berlin, Heidelberg,
New York, 1962.

- HEINTEL H.
Tuberculosis cutis luposa nach Gelenk-
tuberkulose.
Vereinig. Württ. Derm., 26. Sitzung
5. 12. 1970 Krankendemonstr.
Derm. Wschr. 157: 681 (1971)
- HERMANN W. P.
LISCHKA G.
LÜCKERATH J.
Kontaktdermatitis und Arzneimittel-
exanthem bei beruflich erworbener Über-
empfindlichkeit gegen Isonicotinsäure-
Hydrazid.
Berufsdermatosen 17: 13 (1969)
- HILT G.
MILFORT J.
Dermite du rimifon chez une infirmière
déjà sensibilisée a la streptomycine.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph.
61: 391 (1954)
- HOFFMANN E.
Die Behandlung der Haut- und Geschlechts-
krankheiten mit kurzer Diagnostik.
p. 177
(Walter de Gryter & Co., Berlin 1941)
- HONEYCULT W. M.
HULDIN D. H.
Reactions to isoniacid. Case report and
report of the literature.
Arch. Derm. Chicago, 88: 190 (1963)
- JIRASEK L.
SCHWANK R.
Professionelle Kontaktüberempfindlich-
keit auf Isonikotinsäurehydrazid.
Ceskolowenska Dermatologie 31: 265 -
268 (1956)
ref. Berufsdermatosen 5: 93 (1957)
- JORDON J. W.
Cutaneous allergy from local contact
with isonicotinic acid hydracid.
J. Amer. med. Ass. 149: 1316 (1952)
- KALINOWSKI S. Z.
Acta allerg. (Stockh.), 15: 391 (1968)
ref. i. LINDEMAYR, LOFFERER und
PLASUN
- KAMINSKY A.
BENZAQUEN H.
CHAJCHIR Y.
SEHTMAN L.
Ensays terapeutis de 3 (4metil-piperanil-
iminomeitil)-rifampicina SV (Rifampi-
cina) en dermatosis bacterianas
Semana med., B. Aires, 133: 53 (1968)

- KIMMIG J.
WEHRMANN R. Chemotherapeutica mit tuberkulostatischer Wirkung; in JADASOHN's Hb. f. Derm. und Ven. Vol. V₁, P. 1123 (Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, New York, 1962).
- KLINGHARD G.W.
RADENBACH K.L.
MROWKA S. ref. i. KLÜKEN
- KLÜKEN N. Nebenwirkungen des Isonicotinsäurehydrazids und ihre Beziehungen zum peripheren Kreislauf.
Mü. med. Wschr. 97: 398 (1955)
- KRAKAUER R. Die Behandlung der Hauttuberkulose mit INH (Rimifon) in den Jahren 1952 - 1959 an der Züricher Dermatologischen Klinik. Dermatologica, Basel, 120: 323 (1960)
- LEHMANN-GRUBE F. Über Psychosen durch Isonicotinsäurehydrazid.
Tuberk. Arzt 10: 160 (1956)
- LINDEMAYR W.
LOFFERER O.
PLASUN R. Einige Probleme in der Behandlung des Lupus vulgaris.
Z. Haut-Geschl. Kr. 46: 241 (1971)
- MARCHIONINI A.
SPIER H.W.
RÖCKL H. Klinische, experimentelle und histologische Untersuchungen zur Behandlung der Hauttuberkulose mit Isonicotinsäurehydrazid.
Hautarzt 4: 497 (1953)
- MARCHIONINI A.
RÖCKL H. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Haut-Tbc mit INH.
Arch. f. Dermat. 200: 397 (1955)
- MARTIN P. Un cas de dermite bulleuse au cours d'un traitement par le rimifon.
Bull. Soc. franc. Derm. 60: 446 (1953)
- MEYER-ROHN J. Ursachen des angeblichen Isoniazid-Versagens bei der Therapie der Hauttuberkulose.
Hautarzt 19: 124 (1968).

- MEYER-ROHN J.
SCHULZ K.H.
- MOLINA C.
CHEMINAT J.C.
PETIT R.
MOKLION P.
- MORDASINI E.R.
- MÜNCH H.
- OFFE H.A.
SIEFKEN W.
DOMAGK G.
- ORFANSONS C.
- RAJKA G.
VINCZE E.
- RIEHL G.
LOFFERER O.
- RIST N.
- RÖCKL H.
SIXT
- SCHIRREN C.G.
BANDMANN H.J.
- Experimentelle und klinische Erfahrungen bei der Isonicotinsäurehydrazid-Therapie der Hauttuberkulose.
Arch. Derm. Syph. Berl. 197: 160 (1954)
- Allergie à l'isoniacide (traitement désensibilisant par voie orale).
Rev. franc. Allerg. 5: 29 (1965)
- Tuberculostatica und moderne Tuberkulosebehandlung. pp 9 - 80
(R. Schwabe, Basel, 1954).
- Isonicotinsäurehydrazid-Kontaktdermatitis.
Intern. Arch. Allergy 5: 298 (1954)
- 1950
zit. n. JADASOHN's Hb. f. Derm. u. Ven., Vol. V₁, p 1139
Springer-Verl., Berlin, Heidelberg, New York 1962
- Tuberkulose der Haut
i. Gottron und Schönfeld's Hb der Derm. und Ven.
Ergänzungsband p. 264
(Thieme, Stuttgart, 1969).
- Erfahrungen über Berufsektzeme in der Arzneimittelindustrie.
Berufsdermatosen 4: 124 (1956).
- Zur Hauttuberkulosefürsorge und -therapie
Hautarzt 10: 341 (1959)
- ref. i. KIMMIG, WEHRMANN.
- Kontaktexzem-Allergie gegenüber Isonikotinsäurehydrazid.
Derm. Wschr. 129: 296 (1954).
- Über eine beruflich verursachte epidermale Sensibilisierung durch Isonikotinsäurehydrazid.
Mü. Med. Wschr. 98: 959 (1956)

SERI J.

Über die klinische Bedeutung der Entwicklungsdynamik der INH-Resistenz.
Beitr. Klin. Tuberk. 119: 85 (1958)

STANGL E.

Isoniazid Allergie
ref. i. Zbl. Hautkrh. 88: 136 (1954)

THIEL J. C.

INH bei Tuberkulose der Haut.
Dermatologica, Basel. 111: 157 (1955)

TRIMIGLIOZZI G.
LOSPALLUTI M.
ANGELINI G.

Rifampicina in dermatology.
Puglia chir. 12: 71 (1969)

ZIERZ P.
PAETZOLD O. H.

Über Leberschäden bei der INH-Behandlung der Hauttuberkulose.
Hautarzt 9: 209 (1958).

Herrn Professor Dr. H. J. Bandmann
danke ich für die freundliche Überlas-
sung des Themas und die Unterstützung
während der Arbeit.

Lebenslauf

Am 17. Februar 1948 wurde ich, Birgit Arnholdt, als Tochter des Assistenzarztes Dr. Fritz Arnholdt und seiner Ehefrau Gertraut, geb. Stünkel in Marne/Holstein geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule, von 1958 bis 1960 das Gymnasium in München, von 1960 an das Hölderlin-Gymnasium in Stuttgart, wo ich am 17. Oktober 1966 das Reifezeugnis erwarb.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München. Im Sommersemester 1967 wechselte ich zur Zahnmedizin und legte im Sommersemester 1969 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 26. Juni 1972 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen mit dem Urteil gut.

Seit dem 1. November 1972 arbeite ich als Assistentin in der Kieferklinik des städtischen Katharinenhospitals in Stuttgart.

